THE RECOVERY KERNEL

ΔFosB

成癮的分子。

制、遺、檢測清除時

⚠ 危害降低與教育資源 — 非醫療或基因檢測建議。

緊急情況：請撥打 **119** 或發送簡訊至 **findahelpline.com**。

開始前的注意事項：

這是一本指南的第二版，內容擴充，更精確地闡述了分子機制，以及關於 ΔFosB 穩定性的實際實驗基因學研究（與大多數人可以進行的商業基因檢測不同）。此外，還包含一個關於 DNA 和表觀遺傳檢測目前可以和不能告訴您的內容，以及在康復社群中經常出現的兩個問題：為什麼多種藥物同時使用似乎會使恢復到正常狀態變得更加困難，以及為什麼在刻意停止使用藥物後，復發往往會立即以全力的強度再次發生。

與第一版相同的原則仍然適用：ΔFosB 從未在活的人腦中直接測量。關於其累積和衰退的一切，都來自於齧齒動物研究、病毒載體基因操作實驗，以及少量的人體屍檢組織研究。這裡的人類時間線是外推的，並且已明確標示。本版比上一版更有信心，是因為其基礎科學更加具體，而不是因為不確定性消失了。

證據關鍵

與《Recovery Kernel》資料集中使用的證據等級相同。

- 已建立 – 具有强大、重复且共识的证据（通常是动物模型对 ΔFosB 的共识；如适用，则为人类共识）。
- 可能——來自一致的機制或觀察性數據，指向相同的方向。
- 新兴趋势，初步阶段，尚未达成共识。
- 作者/系統經驗 — 這是本框架的合成中使用的模式；將其視為假設，而非事實。
- 有爭議/觀點不一 — 文獻中存在積極的爭議。
- 尚未建立 — 雖然有些人會詢問，但目前還沒有確切的證據基礎。

1. ΔFosB 究竟是什麼？其機制詳解：

[已建立]（動物模型；該特定路徑在與 Eric Nestler 團隊相關的成癮神經科學文獻中已被充分研究）。

ΔFosB 是一種 FOSB 基因的截斷變異體，它作為一種轉錄因子（一種可以開啟或關閉其他基因的蛋白質）存在，主要集中在腹側被蓋區、背側 striatum 和海馬齒狀回。它之所以在每次暴露後無法重置，而是持續累積，是由於兩個連續的生化事件造成的：

- 剪接会移除出口通道。在反复刺激下，一个信号通路（通过多巴胺 D1 受体激活、Activin/ALK4 途径，以及 SMAD3-PCBP1 蛋白复合物）导致 FOSB 前 mRNA 被以不同于正常方式的剪接。结果产生的 ΔFosB 蛋白缺少了 C 端区域，而该区域是全长 FosB 用于标记自身，以便被泛素-蛋白酶体系统快速降解。缺少该区域的 ΔFosB 蛋白已经比其母本蛋白存在时间更长——但在此阶段，它仍然容易受到一定程度的降解。
- 磷酸化就像鎖上了大門。酪蛋白激酶 2 (Casein Kinase 2, CK2) 是一種在神經元中持續活躍的酶，它會將一個磷酸基團添加到 ΔFosB 蛋白前部的一個特定殘基——絲氨酸 27 (Serine 27) 上。這足以改變蛋白質的形狀，使其免受原本會使其降解的幾乎所有其他途徑的影響。這種磷酸化形式是穩定、分子量為 35–37 kDa 的異構體，它實際上會在重複使用藥物的情況下累積，並且在單次使用藥物後清除很久之後仍然存在。

下表中的同種異構體表格，說明了這所產生的實際差異。

同構異構體	約略質量	是什麼導致了這種情況?	降解途径。	持續性
全長 FosB	約 50 kDa	保留兩個 C 末端降解標記區域。	直接的泛素-蛋白酶體靶向作用，針對 C 末端降解標記。	暫時性的 — 小時。
未磷酸化的 ΔFosB	約 33 kDa	Alternative splicing 在外顯子 4/內含子 4 边界处会移除 C 端的降解信号，但 Ser27 仍然暴露。	蛋白酶體降解，通過暴露的 N 端區域。	適中 — 幾小時到一天左右。
磷酸化（穩定）的 ΔFosB	~35–37 kDa	酪蛋白激酶 2 (CK2) 會磷酸化 Ser27，這足以改變蛋白質的形狀，從而阻斷剩餘的降解途徑。	對蛋白酶體降解具有抵抗性，且已磷酸化。	持久性：在重複暴露數週後累積，在齧齒動物研究中，即使暴露停止後，仍可檢測到數週至數月。

總結：ΔFosB 並不會累積，因為它持續被產生——一旦藥物暴露停止，mRNA 的轉錄實際上會相當快地下降。它累積的原因是，一旦磷酸化，它就不再以正常的速率被清除。從分子層面上來說，康復的過程很大程度上取決於等待一種蛋白質，這種蛋白質的特殊結構使其難以被快速清除。

2. ΔFosB 在「康復核心」物質列表中的誘導情況。

「相對誘導」衡量多巴胺能效力、起效速度以及典型的補劑頻率——這三個變數在動物研究中，與 ΔFosB 的累積量密切相關。

物質 / 行為	主要機制: **ΔFosB**	相對誘導。	證據。
酒精	重複的 GABA/谷氨酸 + 多巴胺 浪潮，源於暴飲暴食式的使用。	中等到高（劑量/使用方式可能影響）。	已建立（動物）
古柯鹼	直接阻斷多巴胺受體；產生快速且大幅的多巴胺峰值。	高	已建立（動物）
冰毒	與古柯鹼相同的作用機制，透過吸食方式，約 8 秒即可產生效果。	非常快速 — 起效速度越快，誘導速度也越快。	已建立（動物）
冰毒	DAT/NET 逆轉作用 — 促進多巴胺釋放，而不僅僅是阻斷再吸收。	非常高	已建立（動物）
MDMA	大量血清素 + 中等程度的多巴胺釋放。	中等程度（血清素性神經毒性會限制重複使用的頻率）。	可能。
菸鹼。	菸鹼型受體脫敏，導致頻繁的用藥次數（每天 10–20 次）。	高頻率可以彌補單次劑量效力較低的問題。	已建立（動物）
海洛因 / 處方鴉片類藥物	μ-阿片受體活化會抑制中腦伏懸核多巴胺神經元。	中等到高。	已建立（動物）
芬太尼。	與海洛因的途徑相同，但效力更高，起效速度更快。	高	可能。
苯二氮䓬類藥物	GABA-A 效應增強；間接多巴胺抑制解除。	低至中等	新興。
大麻 (THC)	CB1 活化抑制了腹側被蓋區 (VTA) 多巴胺神經元。	低至中等	新興。
氯胺酮	NMDA 拮抗作用；多巴胺能影響不如興奮劑直接。	低至中等	新興。
GHB	GABA-B 激动作用；多巴胺效应间接且双相。	低至中等	新興。
卡他葉。	在較高劑量下，可能出現混合性 μ-鴉片受體部分激动作用。	低至中等（劑量依賴性）。	新興
Mephedrone (4-MMC)	結合 DAT/NET/SERT 轉運體釋放劑，具有類似可卡因的效果，但作用時間較短。	高 — 短的半衰期導致頻繁的重複用藥。	新興。
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	結構上與美菲特龍相似；具有強效的 SERT 選擇性釋放作用，且對 DAT 的活性較弱。	中等到高濃度——相較於甲基酮，其多巴胺能效應較弱，但需要頻繁重新劑量。	作者/系統經驗 — 根據卡西酮類物質推斷，未進行專門研究。
賭博/遊戲/其他行為循環。	相同的獎勵機制，受到間斷比例強化而非分子的影響。	中等到高度，且頻繁互動。	已建立（動物、自然獎勵範式）。
高美味食物 / 糖	間歇性地大量攝取高糖/高脂肪食物，會產生與藥物研究相似的大腦報酬區域 (accumbens) ΔFosB 表現。	適中	可能。

Methadone 尚未有專門的 ΔFosB 研究；其相關資訊是根據其類別（cathinone）推斷而來，而非直接證據。

3. 清理時程 — 數據顯示的實際情況

從未在活人身上直接測量到 **ΔFosB** 的時間線。以下所有時間長度均來自動物腦組織或少量死後人類研究。請將這些視為對潛在生物學的了解，而不是個人的倒數計時器。

階段	正在發生的分子機制是什麼?	大約時長	證據。
急性峰值	未磷酸化 ΔFosB 在單次暴露後出現；壽命短暫，大部分被清除。	幾個小時到一天。	已建立 (動物)
穩定化。	重複暴露會產生被 CK2 磷酸化、且不含降解標記 (degron) 的 ΔFosB，這種 ΔFosB 能夠抵抗蛋白酶體降解，並持續存在。	在經過數天到數週的重複使用後才會產生效果。	已建立 (動物)
峰值累積	持續重複的接觸會使穩定的儲備更快地增加，而不是更快地減少。	大約 2–4 週或更長時間的持續、重複使用；依劑量/頻率而定。	可能（與動物、劑量相關）。
mRNA 在使用後會停止作用。	新的 FOSB 轉錄在停止後約一天內會下降 — 沒有新的蛋白質被產生。	約 24-48 小時。	可能（動物）。
蛋白質下降。	即使轉錄已經停止，穩定的 ΔFosB 在伏擊核和基底核中仍然緩慢降解。	在齧齒動物研究中，其存在時間約為幾周到幾個月；在人類屍檢組織中，可在死後幾天檢測到，這反映了其真實的結構穩定性。	可能（涉及動物，以及人類的有限屍檢）。
結構/染色質持久性	樹突棘密度變化和染色質重塑（見第 4 節）的影響會持續存在，甚至超過蛋白質本身壽命。	可以延伸數月，超出動物模型中可測量的 ΔFosB。	新興。

實際情況是: ΔFosB 蛋白本身的含量最顯著的下降，通常發生在停止使用某種物質後的最初幾週。但——這是一個許多解釋中經常被省略的部分——蛋白質的清除並不等於神經迴路的重置。這個區別是下一個部分的重點，而且它比這個指南中的其他任何內容都更重要。

4. 蛋白質分解後仍然存在的染色質。

【已建立】(動物模型)

當 ΔFosB 活性時，它不僅存在於細胞核內，還會招募染色質重塑機制到特定的基因，而這些機制會留下痕跡，這些痕跡會持續存在，甚至超過 ΔFosB 本身的作用時間。

- 在某些基因上，它會抑制其表達，例如 c-fos。ΔFosB 與啟動子上的 AP-1 位點結合，並招募組蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1)。HDAC1 從附近的組蛋白尾部（H3K9）移除乙酰基，使這段 DNA 變得更加緊密，形成異染色質。這使得基因更難被激活，這種脫敏現象即使在 ΔFosB 蛋白本身消失後仍然存在。
- 在基因層面上，它激活了包括 CDK5、AMPA 受體亞基 GluA2 (GRIA2) 和 ARC 在內的基因——ΔFosB 招募 BRG1，這是 SWI/SNF 染色質重塑複合體的關鍵執行亞基。BRG1 在這些基因位點打開染色質，其下游結果包括可測量的獎勵迴路相關神經元的樹突棘密度增加。

這是一個對成癮復原者來說，可能已經在經驗上有所體會的現象的機制性解釋：即使急性渴望已經消退，並且從理論上來說，驅動這種渴望的蛋白質已經降解，但成癮習慣並不會就此「結束」。大腦的迴路已經被物理性地重塑——例如，出現更多的突觸，不同的受體表達，以及特定基因的染色質結構發生變化。而這種重塑，正是「恢復到正常狀態」中較慢、持續性的一部分。這也直接解釋了以下第 8 和第 10 節的內容。

5. 穩定劑 — 哪些因素保持穩定，哪些因素會突然升高?

第二部分的所有內容都促進 ΔFosB 的累積，其機制是通過脈衝式信號——即受體活化的急劇上升和下降，並重複發生。在這裡所說的「穩定劑」是指藥物和營養輔酶，它們的設計旨在避免這種峰谷模式，或者在不直接影響誘導途徑的情況下，支持周圍的生化環境。兩者都無法逆轉已存在的 ΔFosB 累積——本指南中的任何方法都無法比時間更快地實現這一點。這些物質 plausibly 可以做的是，避免進一步累積 ΔFosB，或者防止與之相關的系統（如多巴胺/GABA 合成、依賴甲基化的酶功能）在康復過程中成為額外的壓力來源。

精神科藥物：哪些與 **ΔFosB** 途徑相關，哪些不相關?

有些精神科藥物確實與第二部分表格中的物質共享相同的受體機制，誠實的答案是存在一個範圍，而不是簡單的「是」或「否」。

藥物分類	與...相同的作用機制。	**ΔFosB** 的相关性。	證據。
非典型抗精神病藥（特別是第一代 D2 阻斷劑，例如：氟哌多）。	非第二類管制物質，但慢性多巴胺 D2 受體阻斷會導致其自身的 striatum 適應性變化。	慢性治療會誘導穩定的、類似 ΔFosB 的 AP-1 複合體在動物 striatum（線條體）中形成，這在機制上與遲發性運動障礙的發展有關，這是一種獨立但相關的長期適應。	可能（動物）。
興奮劑類藥物（例如：甲基苯丙胺、安非他命鹽）。	與非法甲基苯丙胺相同的 DAT/NET 機制（第二節）。	從機制上來看，它可能具有誘導作用。但治療劑量（通常為穩定的、緩釋型，每日一次）可以避免出現明顯的脈衝性高峰，而這些高峰似乎是誘導作用的主要驅動因素。在實際應用中，風險可能遠低於非法使用模式，但並非完全沒有風險。	正在研究中，作用機制尚不清楚。
鴉片類止痛藥作用劑型治療（美沙酮、丁丙諾啡）。	與海洛因作用於相同的 μ-鴉片受體（第二節）。	「穩定劑」的臨床意義是指：其具有較長的半衰期，並且採用穩態給藥方式，這些設計的目的是為了避免峰谷循環，而這種循環被認為會促進強烈的誘導作用。這也是為什麼 OAT（鴉片類藥物治療）被認為是一種經過認證、有證據支持的穩定策略，而不是成癮過程的延續。	可能性高 — 具有明確的機制基礎，並已在臨床上得到驗證的依據。
苯二氮䓬類藥物（處方藥，長期使用）	與第二部分中標示為「低至中等」的 GABA-A 機制相同。	慢性使用會產生真正的生理依賴性，且停用藥物可能很困難——但這種情況通常是由 GABA-A 受體的下調/耐受性所造成的，而不是由大量的 ΔFosB 累積所直接導致。	新興。
SSRIs / SNRIs	非第二類管制物質 — 具有血清素/去甲腎上腺素再吸收抑制作用。	慢性抗抑鬱藥物治療確實會誘發動物實驗中的 ΔFosB，但主要發生在海馬體和前額皮層，而不是伏隔核。這可能與支持治療性神經可塑性的途徑有關。這可能更接近於運動誘發的「保護性」途徑（第 12 節），而不是成癮途徑。確實存在真實的停藥症狀，但其機制是通過與伏隔核 ΔFosB 無關的受體適應機制。	新出現的（誘導期）；已確立的（存在停藥症候群，機制不同）。

這都不是停止必要精神科藥物的理由，這也不是醫療建議。抗精神病藥、興奮劑、鴉片類藥物替代療法、苯二氮䓬類藥物和抗憂鬱藥都存在真實且有獨立記錄的停藥風險，有些風險可能對健康造成嚴重影響，無論 **ΔFosB** 是否參與其中。任何精神科藥物處方的調整都應由負責開藥的醫生來決定，就像在本指南的其他部分中，突然停止飲酒或使用苯二氮䓬類藥物被視為一個醫療決策，而不是僅僅依靠意志力。

營養輔酶。

以下三种营养素尚未被研究其对 ΔFosB 的直接影响。每种营养素在本文档所涉及的生物化学环境中都具有已被充分记录的作用，例如多巴胺/GABA 的合成能力，以及 MTHFR/MAOA 的辅酶充足性（第 6 节，第 4 级），但尚未被证明是 ΔFosB 的稳定剂。

營養素	已確立的角色。	可能的 **ΔFosB** 關聯。
P5P（吡哆醇-5'-磷酸鹽，活性 B6）。	維生素 B6 是 AADC（將 L-多巴轉化為多巴胺，將 5-HTP 轉化為血清素）以及穀氨酸轉胺酶（產生 GABA）的必需輔酶。維生素 B6 的狀態在多巴胺和 GABA 的合成能力方面，實際上是決定速率的因素。	增加多巴胺合成能力，理論上可能意味著更多原始信號傳遞至 D1/PKA/CREB 級聯反應，從而啟動 FOSB 的轉錄（第 6 節，第 3 級）—— 這是一個基於真實生物化學的推論，而不是一個被測量到的效果。[新興，間接]
R5P（核黃素-5'-磷酸 — 活性 B2 / FMN）	黃素蛋白酶的輔因子，包括 MTHFR（對於 C677T 基因變異體載體尤其重要，因為他們的酶更容易受溫度影響，並且更依賴 FAD），以及 MAOA。	ΔFosB 的兩個步驟上游：核黃素的狀態會影響 MTHFR 和 MAOA 的功能，而這些基因本身與 ΔFosB 的關聯性僅為推測，且位於上游（第 6 節，第 4 級）。[新興，間接]
甘氨酸鈣	提供甘氨酸（一種抑制性神經傳導物質，也是 NMDA 受體的必要輔助劑）。通過 NMDA 和電壓門控通道的鈣離子 influx 激活 CaMKII。	CaMKII 是一種與 CK2 不同的激酶，而 CK2 實際上是磷酸化 ΔFosB 的 Ser27 位置（第 1 節），並且其活性是恆定的，而不是主要由鈣觸發。目前沒有任何可靠的機制證據表明其與 ΔFosB 的穩定性有直接關聯。[未確立]

這些方法在支持一般神經化學功能方面具有作用，無論個人處於 ΔFosB 時間軸的哪個階段（如第 3 節所述）。這並非因為它們已被證明能夠影響該時間軸，而是因為多巴胺、GABA 以及依賴甲基化的酶系統本身就具有重要作用，無論是否具有藥物濫用史。

6. 遺傳學與清除 — 四級證據體系

ΔFosB 清除的遗传学研究可以分为四个层级，从证据最强到最弱。一个说法属于哪个层级很重要，因为证据最强的部分是关于那些没有人自然携带的突变，而且也没有商业检测可以检测到的基因。而人们实际上可以进行检测的基因，与这个机制的关联性则较弱。

[redacted] FOSB [redacted]

[redacted]nucleus accumbens[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FOSB Ser27Ala (S27A)	[redacted] 27 [redacted] — CK2 [redacted]	[redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted] ([redacted])[redacted]
FOSB Ser27Glu (S27E) — [redacted]	[redacted]—— [redacted]	[redacted] CK2 [redacted]	[redacted] ([redacted])[redacted]
FOSB [redacted] 4/[redacted] 4 [redacted]	[redacted] PCBP1/SMAD3 [redacted]	[redacted] degron [redacted] FosB [redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted] ΔFosB [redacted] [redacted] ΔFosB [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 [redacted])	[redacted] ΔFosB [redacted] Ser27 [redacted]	[redacted] CK2 [redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted]
PCBP1 / SMAD3	[redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted] FosB [redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted]
ACVR1B (ALK4 [redacted])	SMAD3/PCBP1 [redacted] [redacted] D1 [redacted]	[redacted] ΔFosB [redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted] ([redacted])[redacted]

[redacted] — [redacted]

[redacted] ΔFosB [redacted] ΔFosB [redacted]

[redacted] / [redacted]	[redacted]	[redacted] **ΔFosB** [redacted]	[redacted] — [redacted]
DRD1 ([redacted] D1 [redacted]) [redacted]	D1 [redacted] PKA/CREB [redacted] FOSB [redacted]	[redacted]	[redacted]——[redacted] ΔFosB [redacted]
CHRNB2 rs2072661	[redacted] 3' UTR [redacted]	[redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted] ΔFosB [redacted]ΔFosB [redacted]
DBH rs1541333	[redacted] β-[redacted]	[redacted]/[redacted] ΔFosB [redacted]	[redacted] ΔFosB[redacted]

[redacted] — [redacted]

[redacted] DNA [redacted] 23andMe [redacted]Recovery Kernel[redacted] ΔFosB [redacted]

基因	它實際上是如何運作的。	**ΔFosB** 清除相關連結。
COMT	分解多巴胺/去甲腎上腺素，主要作用於前額皮層。 Val/Val = 清除速度快; Met/Met = 清除速度慢。	沒有直接數據。可能通過多巴胺信號對比產生間接關聯。[作者/系統經驗]
MTHFR	調節全身範圍內的葉酸代謝和甲基化能力。	沒有明確證據顯示與 ΔFosB 降解有直接關聯。[尚未確立]
OPRM1 (A118G)	改變對 μ-鴉片受體的結合親和力。	直接位於與鴉片類藥物相關的誘導強度上游；未針對 ΔFosB 的清除速率進行測量。[新興]
GABRA2	GABA-A 受體亞單位；與酒精依賴風險相關。	酒精多巴胺能失抑制的可能上游因素。[新興]
FAAH (C385A)	分解花生四氫酸。A 基因型會提高體內的基線內源性大麻素水平。	可能間接影響大麻相關的獎勵敏感性。[新興研究]
MAOA	分解多巴胺、血清素、去甲腎上腺素。	可能透過單胺類物質清除速度間接影響。【作者/系統經驗】
SLC6A4 (5-HTTLPR)	血清素轉運蛋白基因；在許多研究中與壓力反應相關。	目前沒有證據表明該基因與 ΔFosB 蛋白的動態變化有關。【未確立】
ALDH2	分解酒精產生的乙醛；非活性變異體可能導致臉部潮紅。	影響飲酒暴露模式，而非 ΔFosB 本身。[作者/系統經驗，間接]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	清除血液中原始藥物分子的肝臟酶。	確定藥物從體內清除的速度，而不是 ΔFosB 在大腦中的清除速度。僅考慮間接的暴露模式影響。[作者/系統經驗，間接]
HNMT	代謝組胺。	沒有任何可靠的途徑可以影響 ΔFosB 或獎勵迴路。【未確立】

目前沒有任何單一的商业检测可以预测特定个体中 ΔFosB 蛋白池清除所需的时间，这一点是准确的。但这只是说明了市场上现有技术的局限性，并非未来可能实现的上限。一个综合方案，结合对 FOSB 及其二级调节因子（CK2、PCBP1、SMAD3、ACVR1B）的靶向重测序、全基因组甲基化数据，以及在监测戒断期间进行的纵向生物标志物追踪，原则上可以让研究团队更接近于个性化的清除时间估计。目前还没有任何团队发表或商业验证过这种综合方案，因为它需要多个不同的检测系统。 透過合作和長期研究設計，這不是一個單一的套件。這是一個資源和驗證方面的差距，而不是自然法則。 擁有適當的設備、資金和毅力的人，可以建立它。

7. DNA 和表觀遺傳檢測 — 您今天實際上可以獲得什麼?

標準基因分型 (SNP 陣列)

消費者原始數據基因分型（例如 23andMe 提供的報告，或本編集中使用的檢測項目）會讀取基因組中固定位置的一組已知單核苷酸變異。這包括上述表格中的 Tier 3 和 Tier 4 基因。它無法以足夠的深度對 FOSB 進行測序，因此無法發現罕見或新穎的變異。此外，它也無法檢測到人工設計的 Tier 1 突變，因為這些突變在人類自然情況下並不存在。它對於所涵蓋的基因是有用的；但它從未被設計用於回答這個特定的問題。

全基因组原位比硫酸化测序 (WGBS)

【新興】(適用於此特定問題)

WGBS 是一种测序方法，它能够绘制整个基因组中 DNA 甲基化的图谱——这是一种表观遗传标记，而不是仅仅读取固定的基因变异。深度更高的版本（通常被称为“WGBS 30x”，指的是平均 30 倍的测序覆盖率）可以提供更稠密、更可靠的甲基化图谱。 Sequencing.com 目前将 WGBS-30x 产品列为消费者获取此类全基因组甲基化数据的最经济的方式之一，而不是通过学术核心实验室。

甲基化模式是“表观遗传时钟”研究的基础（通过血液 DNA 估算生物年龄），而慢性物质暴露与血液检测中可检测到的甲基化变化相关。

目前无法告知您的是：目前没有经过验证的、已发表的生物标志物，可以从血液或唾液样本中读取 ΔFosB 特定的染色质状态——如第 4 节所述的 HDAC1/BRG1 重塑。这种重塑发生在腹侧伏隔核神经元中，而这些神经元在活人身上无法进行检测。

今天的全基因组甲基化测序 (WGBS) 结果可以提供真实的、有趣的基因组范围内的甲基化数据；但目前还不能转化为 即使原始數據再好，也需要進行個人化的 ΔFosB 清除評估。

WGBS[illegible]“ΔFosB [illegible]”[illegible] [illegible]

8. [illegible]

[[illegible]/[illegible]][illegible]

[illegible]

- [illegible] 2 [illegible] ΔFosB [illegible]DAT [illegible]μ-[illegible]GABA-A [illegible] ΔFosB [illegible] ΔFosB [illegible]
- [illegible] ΔFosB [illegible] 4 [illegible]
- [illegible] ΔFosB [illegible]

[illegible]——[illegible]Recovery Kernel[illegible] 3 [illegible]

[illegible] amphetamine[illegible]GHB[illegible]

[illegible]——[illegible]cat[illegible] GHB/GBL[illegible] MDMA [illegible]——[illegible]

[illegible]	**ΔFosB [illegible] ([illegible])**	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]DAT/NET [illegible]
Mephedrone / [illegible] ("cat")	[illegible]	[illegible]
GHB / GBL	[illegible]	[illegible] ΔFosB [illegible]

[illegible] ΔFosB [illegible]

- [illegible] 8 [illegible]— [illegible]

[[illegible]] [illegible] ΔFosB [illegible] [illegible]Pitchers [illegible]2010[illegible] ΔFosB [illegible] ΔFosB [illegible]——[illegible]

- [illegible]chemsex[illegible] 12 [illegible]

GHB/GBL [illegible] ΔFosB [illegible] GABA [illegible] GHB/GBL[illegible]——[illegible]

[illegible] GHB/GBL [illegible] ΔFosB [illegible]

10. 藥物斷藥期、「重啟」，以及為什麼復發會更快發生。

這可能是本指南中最實用的一節，因為它解釋了幾乎所有正在康復的人都經歷過，但很少有人被告知的事情：刻意停止使用——所謂的「耐受性休息」、「戒斷月」，或「重置」嘗試——然後又重新開始使用，而成癮行為幾乎立即就恢復到之前的狀態。不是像第一次那樣，在幾週內逐漸恢復，而是迅速恢復，彷彿沒有經過任何時間。

【可能】（建立在第四部分已建立的染色质机制基础上，应用于复发——这是一种在动物复发研究中得到广泛应用的范例）。

以下是原因，用簡單的术语来说：休息确实能让 ΔFosB 蛋白本身降解——这部分重置是真实的，并且是第三部分时间线所描述的部分。但第四部分描述了蛋白质在消失时留下的东西：在特定基因上重塑的染色质（通过 HDAC1 抑制 c-fos 基因，通过 BRG1 激活 CDK5/GluA2/ARC 基因），以及在参与奖励通路中的神经元上，树突棘密度实际上增加了。这些变化不会以与蛋白质降解相同的速度恢复。仅仅因为 ΔFosB 蛋白质消失，电路就恢复到戒毒前的结构，这是不正确的。它已經完成啟動程序，現在是一個處於暫時靜止狀態的準備就緒的系統。

當藥物使用恢復時，它並不會像第一次使用時那樣，在一個新的神經迴路上誘導 ΔFosB 的產生。相反，它是在一個已經具有足夠的樹突棘密度、受體表達和染色質可及性的神經迴路上重新誘導 ΔFosB 的產生——這些都是在之前建立起來的，並且從未完全解體。在一個已經被激活的神經迴路上重建一個穩定的、累積的 ΔFosB 儲備，可能需要的重複暴露次數遠遠少於第一次建立時，因為大部分的下游結構性工作已經完成。這與動物復發研究中的經典藥物誘導復發模型相符，其中... 單次重新暴露，即使在戒斷後，也能比最初的成癮過程更快地恢復藥物尋求行為。這也是對「我只是立刻又回到了之前的狀態，而且程度完全相同，我無法解釋為什麼會這麼快再次出現」這種常見現象最合理的生物學解釋。

實際意義並非說休息毫無價值——減少暴露時間仍然重要，而且任何總累積的 **ΔFosB** 的減少都是真實的、身體上的改善。意義在於，休息不應該被計劃或視為重置為零。該迴路會記住比蛋白質更多的信息，在休息後重新使用，在生物學上更像是從故事的中間開始，而不是從頭開始。

11. 細胞衰老與神經炎症。

【新興領域】（動物模型；這是一個較新且不如第 **1-4** 節那樣成熟的領域）

ΔFosB 的作用不僅限於成癮迴路，還涉及細胞老化和壓力生物學。作為 AP-1 轉錄因子複合體的一部分（主要與 JunD 結合），它參與與細胞衰老相關的途徑——這是一種細胞停止分裂並呈現出獨特、通常具有炎症功能的狀態。

- 在已停止分裂的神经元中，慢性压力或兴奋毒性可能使细胞进入一种相关状态，称为应激诱导的过早衰老 (SIPS)。持续的 ΔFosB 活性，以及与其相关的因素 (EGR3) 协同作用，与 DNA 损伤反应基因 (GADD45B/G) 和 p21 (CDKN1A) 的表达升高有关。在这种情况下，这可能会损害突触可塑性，并减少海马体神经发生。
- 在非神經元細胞——星狀細胞和微膠細胞中，持續的 AP-1 活性與衰老相關分泌表型 (SASP) 相關：衰老的神經膠細胞分泌炎症信號分子，這些分子可以將低度神經炎症傳播到周圍細胞。慢性壓力激素升高（例如：CRF、糖皮質激素）很可能進一步加劇這種惡性循環。
- 這種關係並非總是具有負面影響，情境和腦部區域很重要。在下丘腦，ΔFosB 的表達與衰老動物模型的保護性代謝效應相關（例如，更好的葡萄糖耐受性，減少與年齡相關的體重增加）。在一些癲癇和阿茲海默症模型研究中，海馬體中 ΔFosB 的累積似乎可以限制興奮毒性細胞的損傷，即使它會損害某些記憶功能——這是一種真正的權衡，而不是簡單的負面影響。

本節內容僅供參考，因為它是與同一分子相關的最新研究領域，但它不會改變上述「康復時程」部分的內容。與第 1 節和第 4 節中關於成癮機制的研究相比，這是一個較新、較不成熟的研究領域。

12. 哪些方法真正有效——這些方法有相關文獻支持。

- 持續的戒斷——這是最重要的因素，也是唯一能阻止累積的物質以比其分解速度更快增長的方式。

【已建立】自願運動也能在腹側被蓋區誘導 **ΔFosB** 的產生，但其途徑與濫用藥物不同，在動物模型中，這種途徑與韌性以及減少藥物尋求行為相關，而不是與不良適應的途徑相關。同樣的蛋白質，以不同的方式誘導，可以對抗成癮，而不是助長成癮。

- 睡眠：蛋白酶體清除過程在很大程度上取決於充足的睡眠；長期睡眠不足可能（尚未證實）會阻礙恢復。
- 壓力減輕：慢性壓力會獨立地通過 HPA 軸導致自身 ΔFosB 的累積，並疊加在由物質引起的累積之上。
- 時間，現實往往不如想像——在第三和第四部分描述的結構性持久階段，可能需要數週到數月，而不是幾天。如果期望兩週就能解決所有問題，這可能會在之後因生物學原因而再次出現的渴望時，引發可避免的復發。而且，根據第 10 部分所述，在那時重新使用藥物，會啟動的是已經被「啟動」過的腦部迴路，而不是從零開始。

□□

ΔFosB □□□□